

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 34 057.9

Anmeldetag: 26. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

Bezeichnung: Neue Carbonsäreamide, deren Herstellung
und deren Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07, A 61 K, C 07 D

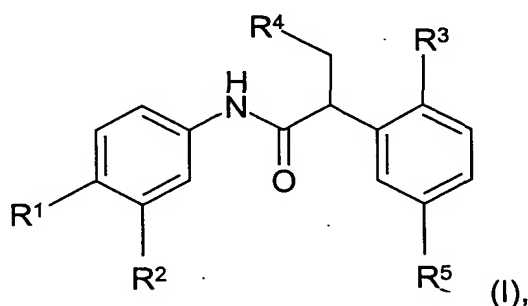
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Handwritten signature

Neue Carbonsäureamide, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeuten

R¹ eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine im Alkylteil terminal gegebenenfalls durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₁₋₆-Alkylcarbonylgruppe,

eine Gruppe der Formel $R_f R_g N-(CH_2)_m-(R_h)N-CO-$, in der
R_f, R_g und R_h unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und
m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

wobei der Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

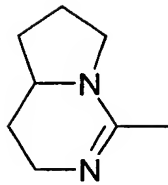
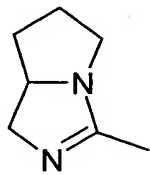
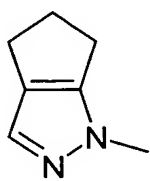
eine durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei der Phenyl- oder Heteroarylsubstituent durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

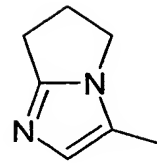
eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe oder

eine Gruppe der Formel



oder



5

in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

R^2 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{2-3} -Alkenylgruppe oder

10

eine C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R^3 eine Hydroxy- oder Aminogruppe,

15

R^4 eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Di-
(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonylgruppe
20 substituiert ist,

eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C_{1-3} -Alkyl)-pyridonylgruppe,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

25

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der eine oder zwei der -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppe benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können mit der Maßgabe, daß eine wie oben
30 definierte Cycloalkylgruppe, in der zwei -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)- Gruppen durch genau eine -CH₂- Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen sind, und

R⁵ eine Gruppe der Formel -CH₂-NHR⁶, in der

R⁶ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl-, Phenylloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt,

oder eine Gruppe der Formel -C(=NH)-NH₂, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzylloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe ersetzt sein kann,

wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich zwei Stickstoffatome enthält,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 bis R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind und R^5 eine am Stickstoffatom durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Aminomethylgruppe oder eine durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenylloxygruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, stellen Prodrugs für diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, in denen R^5 eine Aminomethyl- oder Amidinogruppe darstellt.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

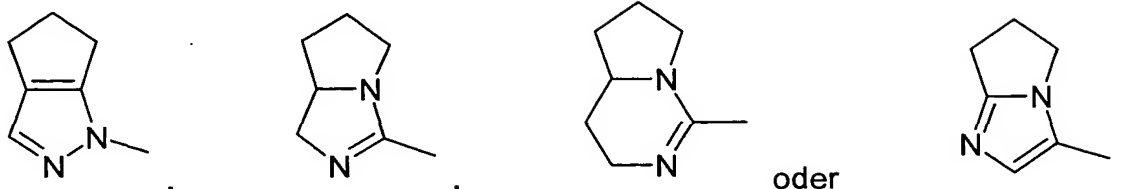
R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie oben erwähnt definiert sind und

R^1 eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonylgruppe oder

eine Gruppe der Formel

6



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R^1 , R^2 , R^3 und R^5 wie oben erwähnt definiert sind und

R^4 eine Phenyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl- oder Isoxazolylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkyl-oxy-carbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkyloxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet,

wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt:

(1) 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

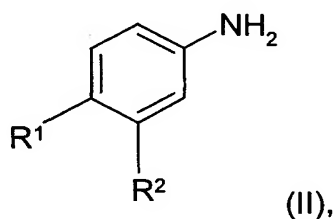
(2) 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid und

(3) 2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

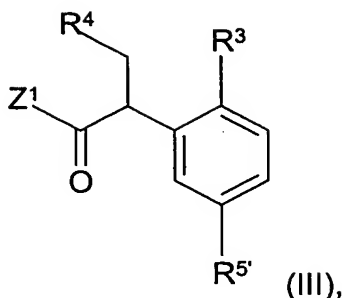
Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Acylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹ und R² wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Carbonsäure oder mit einem reaktionsfähigen Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel

8



in der R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind, wobei die Reste R^3 und R^4 gegebenenfalls vor der Umsetzung durch geeignete Schutzgruppe geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden,

$R^{5'}$ eine Cyanogruppe, eine geschützte Aminomethylgruppe oder eine durch eine Carbamatgruppe geschützte Amindinogruppe darstellt und Z^1 eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyloxy-, C_{1-6} -Alkyl-carbonyloxy- oder 2,6-Dichlorphenyl-carbonyloxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, und anschließende Überführung der so erhaltenen Cyanoverbindung in eine gegebenenfalls mit den eingangs erwähnten Gruppen substituierte Amidino- oder Aminomethylverbindung.

Die Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril, Dimethylformamid oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C , durchgeführt.

Die Acylierung kann jedoch auch mit der freien Säure oder einem Ester gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, Triethylamin, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat/ N-Methylmorpholin, Propanphosphonsäure-cyclo-anhydrid/N-Methylmorpholin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphos-

phin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

Weitere Verfahren zur Amidkupplung sind beispielsweise in P.D.Bailey, I.D.Collier,
5 K.M. Morgan in comprehensive Functional Group Intervconversions Vol.5, 257ff.
Pergamon, 1995 beschrieben.

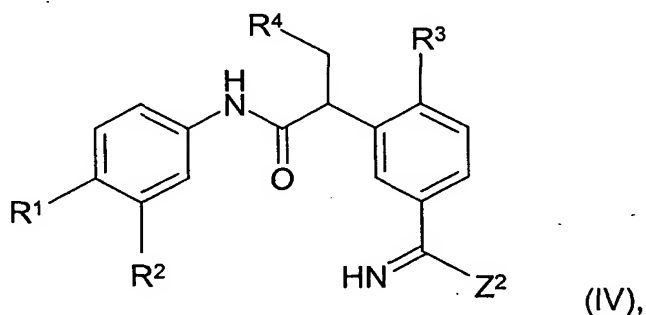
Die sich anschließende Überführung der Cyanogruppe in eine Amidinogruppe erfolgt wie im Verfahren b) beschrieben.

10

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe substituierte Amidinogruppe darstellt:

15

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



20

in der

R¹ bis R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z² eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

25



in der

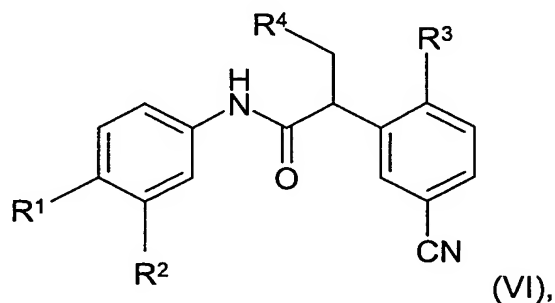
R⁷ ein Wasserstoffatom und

R⁸ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit einem Amin der allgemeinen Formel V oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließend der Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogenid.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₅ eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Aminomethylgruppe darstellt:



Katalytische Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

R¹ bis R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind,

und gegebenenfalls anschließende Umsetzung der so erhaltenen Aminomethylverbindung mit einer Verbindung der Formel

5



in der R⁹ eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxy-carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und Z³ eine Austrittsgruppe wie ein
10 Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom oder eine Trifluormethylsulfonyloxygruppe.

Die katalytische Hydrierung wird mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle, Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essig-
15 säureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, oder beispielsweise mit Raney-Nickel vorzugsweise in methanolischer Ammoniaklösung durchgeführt.

20

Die sich gegebenenfalls anschließende Acylierung kann wie in Verfahren a) beschrieben durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine
25 Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese anschließend mit einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe ent-
30 hält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese anschließend mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt werden.

5 Die anschließende Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen
10 zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclo-
15 hexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden. Durch die Acylierung können beispielsweise die C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-,
20 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Phenyl-carbonylgruppe eingeführt werden.

1 Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie
25 Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan und die anschließende Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure wie vorstehend beschrieben bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen
30 Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird mit einem entsprechenden Alkohol zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylen-

chlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylaminopyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, oder mit einem entsprechenden Halogenid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Methoxy-, Benzyloxy-, Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

5

Weitere Schutzgruppen und deren Abspaltung sind in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Synthesis, Wiley, 1991 beschrieben.

10

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/ Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

15

20

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

25

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

30

Die Abspaltung einer Methoxygruppe erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart Bortribromid in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -35 und -25°C.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Tri-
fluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugs-
weise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure
gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan
oder Ether.

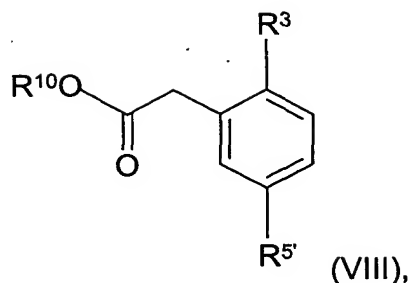
Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin
oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem
Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei
Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer
katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) vorzugsweise in
einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines
Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen
zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder
durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rho-
dium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in
Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen
20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis
VI, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Ver-
fahren, desweiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Beispielsweise läßt sich eine Verbindung der allgemeinen Formel III herstellen,
indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel

16



in der

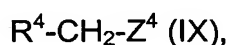
R^3 wie eingangs erwähnt definiert ist, wobei R^3 gegebenenfalls vor der Umsetzung durch geeignete Schutzgruppe geschützt wird, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten wird,

$R^{5'}$ eine Cyanogruppe darstellt und

$R^{10}OCO$ eine gegebenenfalls geschützte Carboxygruppe darstellt, wobei R^{10} Wasserstoff oder einen geeigneten Schutzrest bedeutet wie beispielsweise eine C_{1-6} -

Alkylgruppe,

in Benzylstellung deprotoniert und anschließend durch Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^4 wie eingangs erwähnt definiert ist und Z^4 eine nucleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine p-Tolylsulfonyl-, Methylsulfonyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe bedeutet,

alkyliert. Die Deprotonierung erfolgt mittels geeigneter Basen wie beispielsweise

Natriumhydrid, Kaliumtert.butylat oder Lithiumdiisopropylamin in Lösungsmitteln wie etwa DMF, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Ether oder deren Gemische bei Temperaturen zwischen -10 und 20°C , bevorzugt bei 5 bis 15°C .

Die Herstellung von Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III sind in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Band E5, Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, 4. Auflage, Verlag Thieme, Stuttgart 1985, beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)

5 in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren
10 getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie
15 z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders
20 gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Campher-sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver
Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in
Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

25 Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,
30 Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze

mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

5 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer Faktor Xa-hemmenden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Thrombin, Trypsin, Urokinase, Faktor VIIa, Faktor IXa, Faktor XIa und Faktor XIIa.

Beispielsweise wurden die Verbindung

15 (A) 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid-dihydrochlorid

auf ihre Wirkung auf die Hemmung des Faktors Xa wie folgt untersucht:

20 Methodik: Enzymkinetische Messung mit chromogenem Substrat. Die durch humanen Faktor Xa aus dem farblosen chromogenen Substrat freigesetzte Menge anp-Nitroanilin (pNA) wird photometrisch bei 405 nm bestimmt. Sie ist proportional der Aktivität des eingesetzten Enzyms. Die Hemmung der Enzymaktivität durch die Testsubstanz (bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle) wird bei verschiedenen Testsubstanz-Konzentrationen ermittelt und hieraus die IC_{50} berechnet als diejenige Konzentration, die den eingesetzten Faktor Xa um 50 % hemmt.

Material:

30 Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-Puffer (100 mMol) und Natriumchlorid (150 mMol), pH 8.0

Faktor Xa (Roche), Spez. Aktivität: 10 U/0.5 ml, Endkonzentration: 0.175 U/ml pro Reaktionsansatz

Substrat Chromozym X (Roche), Endkonzentration: 200 $\mu\text{Mol/l}$ pro Reaktionsansatz

Testsubstanz: Endkonzentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001
5 $\mu\text{Mol/l}$

Durchführung: 10 μl einer 23.5-fach konzentrierteren Ausgangslösung der Testsub-
stanz bzw. Lösungsmittel (Kontrolle), 175 μl Tris(hydroxymethyl)-aminomethan-
Puffer und 25 μl Faktor Xa-Gebrauchslösung von 1.65 U/ml werden 10 Minuten bei
10 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 25 μl Chromozym X-Gebrauchslösung
(1.88 $\mu\text{Mol/l}$) wird die Probe im Photometer (SpectraMax 250) bei 405 nm für 150
Sekunden bei 37°C gemessen.

Auswertung:

15 1. Ermittlung der maximalen Zunahme ($\Delta\text{OD/Minuten}$) über 3 Messpunkte.

2. Ermittlung der %-Hemmung bezogen auf die Lösungsmittelkontrolle.

3. Erstellen einer Dosiswirkungskurve (%-Hemmung vs Substanzkonzentration).

20 4. Ermittlung der IC_{50} durch Interpolation des X-Wertes (Substanzkonzentration) der
Dosiswirkungskurve bei $Y = 50\%$ Hemmung.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

25

Substanz	Hemmung des Faktors Xa (IC_{50} in μM)
(A)	0,007

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind im allgemeinen gut verträglich.

30 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Ver-
bindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und

Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Vorbeugung und Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen, sowie Vorbeugung und
5 Behandlung von Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe und Behandlung der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit Alteplase, Reteplase, Tenecteplase,
10 Staphylokinase oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Vorfällen in Patienten mit allen Formen der koronaren Herzerkrankung, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von Tumoren und von Entzündungsprozessen, z.B. bei der Behandlung der pulmonalen Fibrose, zur Prophylaxe und Behandlung der rheuma-
15 toiden Arthritis, zur Verhütung oder Verhinderung von Fibrin-abhängigen Gewebsadhäsionen und/oder Narbengewebebildung sowie zur Förderung von Wundheilungsprozessen geeignet. Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze können therapeutisch in Kombination mit Acetylsalicylsäure, mit Inhibitoren der Plättchen-Aggregation wie Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Roxifiban), mit physiologischen Aktivatoren und Inhibi-
20 toren des Gerinnungssystems und deren rekombinanter Analoga (z.B. Protein C, TFPI, Antithrombin), mit Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), mit P₂T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) oder mit kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten/Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel) eingesetzt werden.
25

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0.01 bis 3 mg/kg, vorzugsweise 0.03 bis 1.0 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.03 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg,
30 jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Was-

ser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen
5 einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne diese jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Beispiel 1

2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid-hydrochlorid

a. 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzonitril

30.9 g (0.15 Mol) 2-Amino-5-nitro-benzotrifluorid werden in 335 ml Wasser und 66.5 ml konz. Schwefelsäure suspendiert. Bei 0°C wird eine Lösung aus 10.7 g (0.156 Mol) Natriumnitrit in 40 ml Wasser zugetropft und nach beendeter Zugabe noch 20 Minuten nachgerührt. Das ungelöste Material wird abgesaugt, man erhält die Diazoniumsalzlösung.

45 g (0.18 Mol) Kupfersulfat x 5 H₂O werden in 500 ml Wasser gelöst, anschließend werden 52.5 g (0.8 Mol) Kaliumcyanid unter leichter Eiskühlung zugegeben und 20 Minuten gerührt. Danach wird eine Lösung aus 225 g (2.1 Mol) Natriumcarbonat in 450 ml Wasser zugegeben, und bei 0°C wird die Diazoniumsalzlösung zugetropft. Nachdem sich die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt hat, wird noch 2 Stunden bei 45°C gerührt und danach mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (9/1 bis 8/2) eluiert wird.

Ausbeute: 6,9 g (18 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 8:2)

b. 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzoesäure

2.1 g (10 mMol) 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzonitril werden in 20 ml 55%iger Schwefelsäure gelöst und 2 Stunden bei 165°C gerührt. Anschließend wird abgekühlt, mit Natronlauge auf pH 8 – 9 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Dichlormethan/Methanol 50:1 eluiert wird.

Ausbeute: 1.0 g (45 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

c. 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol

3.9 g (16.5 mMol) 4-Nitro-2-trifluormethyl-benzoesäure werden in 75 ml Dimethyl-
formamid gelöst und nach Zugabe von 5.9 g (18 mMol) O-(Benzotriazol-1-yl)-
N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat, 2.0 ml (18.5 mMol) N-Methylmorpholin
und 1.5 ml (18 mMol) Pyrrolidin 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das
Reaktionsprodukt wird in Eiswasser/ 1 M Salzsäure eingerührt und mit Essigester
extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wird aus Ether/Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 4.1 g (80 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

d. 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin

2.6 g (7.4 mMol) 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzol werden in 50
ml Essigester und 50 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 1 g Palladium auf
Aktivkohle (10 %ig) bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird
vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigester
umkristallisiert.

Ausbeute: 1.6 g (87 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9:1)

e. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester

1.0 g (3.5 mMol) (2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-essigsäuremethylester werden in 25
ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 10°C portionsweise mit 120 mg (4.7 mMol)
Natriumhydrid versetzt. Nach 45 Minuten werden 0.5 ml (4.6 mMol) Benzylbromid
zugetropft und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wird
abdestilliert, der Rückstand in Essigester / Wasser verteilt, die organische Phase mit
Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1.5 g (97 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.52 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

f. 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure

1.5 g (4 mMol) 2-(2-Benzyl-oxo-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester werden in 25 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 10 ml 1 M Natronlauge 3 h bei 60°C gerührt. Der Methanol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Eisessig auf pH 6 gestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 1.0 g (69 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 170 – 171°C

g. 2-(2-Benzyl-oxo-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäurechlorid

1.00 g (2.8 mMol) 2-(2-Benzyl-oxo-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäure werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 0.6 ml (8.4 mMol) Thionylchlorid und 0.1 ml Dimethylformamid 1.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch eingedampft und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.05 g (100 % der Theorie)

h. 2-(2-Benzyl-oxo-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]-phenyl]-3-phenyl-propionamid

Eine Lösung von 413 mg (1.1 mMol) 2-(2-Benzyl-oxo-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionsäurechlorid in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 258 mg (1 mMol) 3-Trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-anilin versetzt. Anschließend werden 0.3 ml (3 mMol) Triethylamin zugegeben. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wird auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird noch mit Salzsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester 1:1 eluiert wird.

Ausbeute: 0.50 g (84 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

i. 2-(2-Benzyl-oxo-5-amidino-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid-hydrochlorid

500 mg (0.8 mMol) 2-(2-Benzyl-oxo-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]-phenyl]-3-phenyl-propionamid werden in 30 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 20 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 1.2 g (12.5 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 22 Stunden wird zur Trockene einge-

dampft. Der Rückstand wird mit Ethanol versetzt, die unlöslichen anorganischen Salze werden abgesaugt, das Filtrat wird mit Ether versetzt und das ausgefallene Produkt abgesaugt.

Ausbeute: 0.45 g (83 % der Theorie)

5 R_f -Wert: 0.26 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

$C_{35}H_{33}F_3N_4O_3 \times HCl$ (614.67/651.134)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 615
 $(M+Cl)^+$ = 649/51 (Chlorisotope)

10 k. 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-(2-Benzoyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

15 Ausbeute: 80 % der Theorie

R_f -Wert: 0.66 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 1:3)

$C_{28}H_{27}F_3N_4O_3 \times HCl$ (524.54/561.009)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 525
 $(M-H)^+$ = 523
20 $(M+Cl)^+$ = 559/61 (Chlorisotope)

Beispiel 2

25 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1k aus 2-(5-Amidino-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid-dihydrochlorid und Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 66 % der Theorie,

30 R_f -Wert: 0.42 (Reversed Phase RP 8; 5%ige Natriumchlorid-Lösung/Methanol = 2:3)

$C_{27}H_{29}N_5O_3 \times 2 HCl$ (471.55/544.48)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 472

Beispiel 3

2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid

5

a. 2-(5-Aminomethyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid

580 mg (0.97 mMol) 2-(2-Benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid (Bsp 1h) werden in 40 ml methanolischem Ammoniak gelöst und nach Zugabe von 400 mg Raney-Nickel 5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft.

10

Ausbeute: 580 mg (100 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4:1)

15

b. 2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid

Hergestellt analog Beispiel 1k aus 2-(5-Aminomethyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid und

20

Palladium auf Aktivkohle in Methanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 4:1:0.1)

C₂₈H₂₈F₃N₃O₃ (511.549)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512

25

(M-H)⁻ = 510

Beispiel 4

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
-----------	---------

Mannitol	50,0 mg
-----------------	----------------

Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

10

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

15

Beispiel 5

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

20

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
-----------	---------

Mannitol	100,0 mg
-----------------	-----------------

25 Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

30 Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 6

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

5

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Milchzucker	98,0 mg
10	(3) Maisstärke	50,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

15 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

20

Beispiel 7

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

25

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Milchzucker	136,0 mg
30	(3) Maisstärke	80,0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
	(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
		600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.
Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden
Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

5 Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 8

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

10

Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
15	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

Herstellung:

20 (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-
Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

25

Beispiel 9

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

	(1) Wirkstoff	350,0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
10	(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter
15 intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-
Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 10

20

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

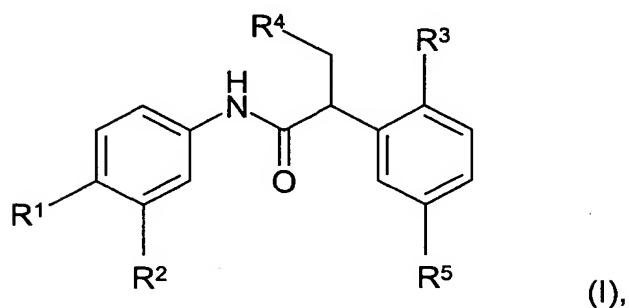
	Wirkstoff	100,0 mg
25	Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
	Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
	Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

30 Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

5 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

10 R^1 eine C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe, wobei

die Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung in einer C_{5-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe durch eine -NH-Gruppe ersetzt sein kann, in der

15 das Wasserstoffatom der -NH-Gruppe durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyl-carbonylgruppe ersetzt sein kann,

20 eine im Alkylteil terminal gegebenenfalls durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6} -Alkylcarbonylgruppe,

eine Gruppe der Formel $R_f R_g N-(CH_2)_m-(R_h)N-CO-$, in der

R_f , R_g und R_h unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

25 m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 bedeuten,

eine Phenylcarbonyl-, Naphthylcarbonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe,

wobei der Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

5

eine durch eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei der Phenyl- oder Heteroarylsubstituent durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

10

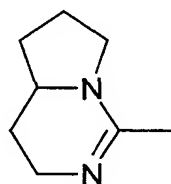
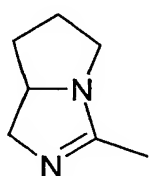
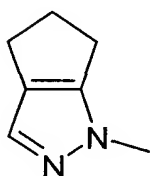
eine 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe,

15

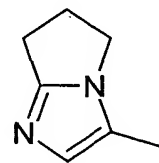
eine gegebenenfalls durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-carbonyl- oder Cycloalkylenimino-sulfonylgruppe oder

20

eine Gruppe der Formel



oder



in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann,

25

R² ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₂₋₃-Alkenylgruppe oder

eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

30

R³ eine Hydroxy- oder Aminogruppe,

R⁴ eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-
5 (C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist,

eine 1-H-Pyridonyl- oder 1-(C₁₋₃-Alkyl)-pyridonylgruppe,

10

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe oder

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylgruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe ersetzt sind und in der eine oder zwei
15 der -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppe benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können mit der Maßgabe, daß eine wie oben definierte Cycloalkylgruppe, in der zwei -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)- Gruppen durch genau eine -CH₂- Gruppe voneinander getrennt sind, ausgeschlossen sind, und

20 R⁵ eine Gruppe der Formel -CH₂-NHR⁶, in der

R⁶ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl-, Phenyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe darstellt,

25 oder eine Gruppe der Formel -C(=NH)-NH₂, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxycarbonyl-, Benzyl-oxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxy-
gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

30 wobei, soweit nicht anderes erwähnt wurde, unter dem Ausdruck eine Heteroaryl-
gruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylaminogruppe substituierte
monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe zu verstehen ist, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-
oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-
C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe
substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätz-
lich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substi-
tuierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich zwei
Stickstoffatome enthält,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substi-
tuierte Iminogruppe und drei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen
Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankonden-
siert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlen-
stoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings
erfolgt,

und wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte
Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoff-
atome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren
Salze.

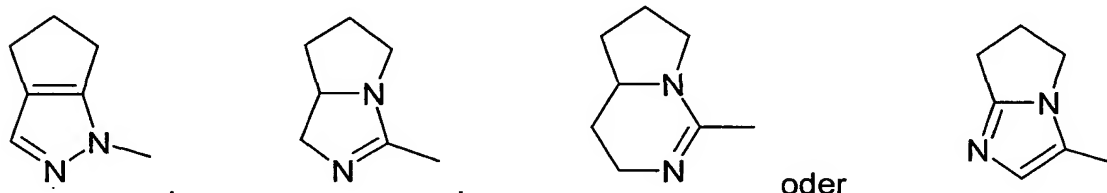
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie in Anspruch 1 definiert sind und

R^1 eine 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonylgruppe,

- 5 eine gegebenenfalls durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl-, Di-
(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-
(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-
carbonylgruppe oder

- 10 eine Gruppe der Formel



- 15 in denen im heterocyclischen Teil jeweils ein Wasserstoffatom durch eine
Aminomethyl- oder Aminocarbonylgruppe ersetzt sein kann, bedeutet,

wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl-
und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome
durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren
Salze.

- 25 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 , R^2 , R^3 und R^5 wie in Anspruch 2 definiert sind und

- 30 R^4 eine Phenyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyridinyl-, Pyrazinyl-,
Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Thiazolyl- oder Isoxazolylgruppe, die gegebenenfalls durch
eine Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, Benzyloxy-, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkyl-

oxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet,

- 5 wobei die oben erwähnten Alkyl- und Alkoxygruppen lineare und verzweigte Alkyl- und Alkoxygruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren
10 Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- 15 (1) 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

(2) 2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamid,,

20

(3) 2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluormethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamid,

- in denen die Amidinogruppe zusätzlich durch eine Hydroxy-, C₁₋₅-Alkyloxy-,
25 C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl- oder Phenylcarbonylgruppe substituiert sein kann, und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis
30 4.

6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eines Salzes gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer antithrombotischen Wirkung.

5

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

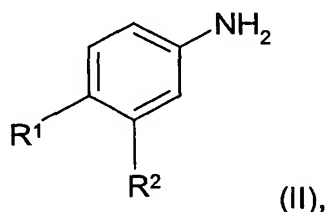
10

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß

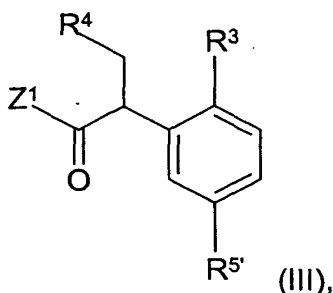
a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,

15

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R¹ und R² wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, mit einer Carbonsäure oder mit einem reaktionsfähigen Carbonsäurederivat der allgemeinen Formel



25

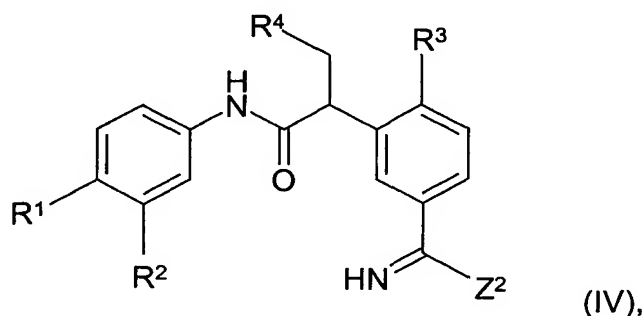
in der R^3 und R^4 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, wobei die Reste R^3 und R^4 gegebenenfalls vor der Umsetzung durch geeignete Schutzgruppe geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden;

R^5 eine Cyanogruppe, eine geschützte Aminomethylgruppe oder eine durch eine Carbamatgruppe geschützte Amidinogruppe darstellt und

Z^1 eine Hydroxygruppe oder eine nukleofuge Abgangsgruppe wie beispielsweise eine C_{1-6} -Alkoxy-carbonyloxy-, C_{1-6} -Alkyl-carbonyloxy- oder 2,6-Dichlorphenyl-carbonyloxygruppe oder ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, acyliert und die so erhaltene Cyanoverbindung anschließend in eine gegebenenfalls mit den in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Gruppen substituierte Amidino- oder Aminomethylverbindung übergeführt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenylloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Hydroxy, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenylloxygruppe substituierte Amidinogruppe darstellt,

eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 bis R^4 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

Z^2 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



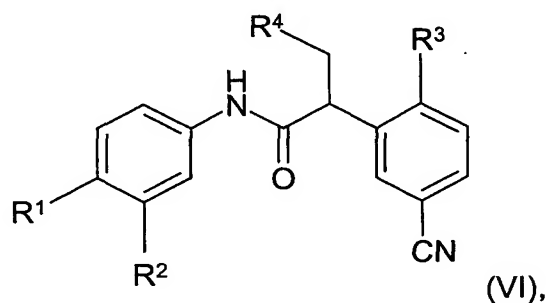
in der

R^7 ein Wasserstoffatom und

R^8 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy, C_{1-5} -Alkyloxy-, Benzyloxy- oder Phenyloxygruppe bedeuten, oder mit dessen Salzen umgesetzt wird oder

- 5 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_5 eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe substituierte Aminomethylgruppe darstellt,

- 10 eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- R^1 bis R^4 wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, katalytisch hydriert und die so
15 erhaltene Aminomethylverbindung gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung der Formel



- 20 in der R^9 eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Phenyloxy-carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und Z^3 eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird und

- gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen
25 Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels einem entsprechenden Acylderivat in eine entsprechende Acylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonsäure der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

- 5 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester übergeführt wird und/oder

ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

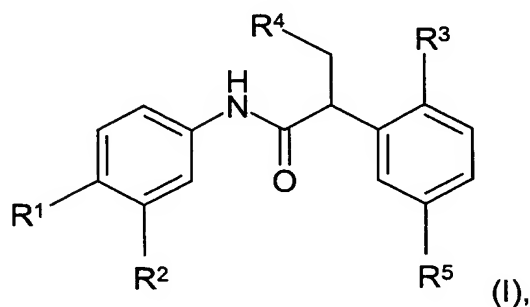
10

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

- eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere
15 für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäureamide der allgemeinen Formel

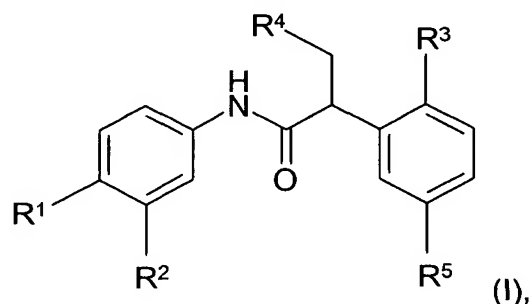


in der R¹ bis R⁵ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren
10 Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, sowie deren
Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel. Die Verbindungen der obigen
allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,
insbesondere eine antithrombotische Wirkung und eine Faktor Xa-inhibierende
Wirkung.

81658usprov.208

New carboxylic acid amides, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions

The present invention relates to new carboxylic acid amides of general formula



the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases, which have valuable properties.

The compounds of the above general formula I and the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases and the stereoisomers thereof, have valuable pharmacological properties, particularly an antithrombotic effect and a factor Xa-inhibiting effect.

Thus, the present application relates to the new compounds of the above general formula I, the preparation thereof, the pharmaceutical compositions containing the pharmacologically effective compounds, the preparation and use thereof.

In the above general formula

R^1 denotes a C_{3-7} -cycloalkyl-carbonyl group, while

the methylene group in the 3 or 4 position in a C_{5-7} -cycloalkyl-carbonyl group may be replaced by a -NH group, wherein

the hydrogen atom of the -NH group may be replaced by a C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkylcarbonyl group,

a C_{1-6} -alkylcarbonyl group, optionally terminally substituted in the alkyl moiety by an amino, C_{1-3} -alkylamino or di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino group,

a group of formula $R_f R_g N-(CH_2)_m-(R_h)N-CO$, wherein

R_f , R_g and R_h independently of one another each denote a hydrogen atom or a C_{1-3} -alkyl group and

m denotes one of the numbers 2, 3 or 4,

a phenylcarbonyl, naphthylcarbonyl or heteroarylcarbonyl group,

while the phenyl, naphthyl or heteroaryl moiety may be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a trifluoromethyl, C_{1-3} -alkyl, amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group,

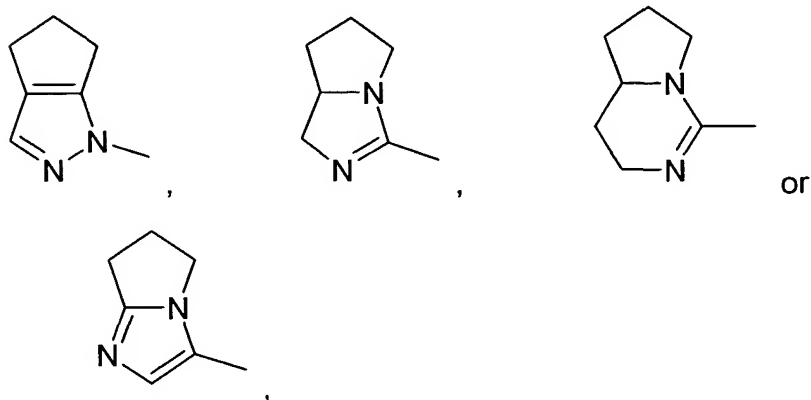
a C_{1-3} -alkyl group substituted by a phenyl or heteroaryl group,

while the phenyl or heteroaryl substituent may be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a trifluoromethyl, C_{1-3} -alkyl, amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group,

a 2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl group,

a 4- to 7-membered cycloalkyleneimino-carbonyl or cycloalkyleneimino-sulphonyl group optionally substituted by an amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylamino-carbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group or

a group of formula



wherein in the heterocyclic moiety a hydrogen atom may be replaced by an aminomethyl or aminocarbonyl group in each case,

R² denotes a fluorine, chlorine or bromine atom, a C₂₋₃-alkenyl group or

a C₁₋₃-alkoxy or C₁₋₃-alkyl group wherein the hydrogen atoms may be wholly or partially replaced by fluorine atoms,

R³ denotes a hydroxy or amino group,

R⁴ denotes a phenyl or heteroaryl group which is optionally substituted by a hydroxy, C₁₋₄-alkyloxy, benzyloxy, hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, carboxy, C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl group,

a 1-H-pyridonyl or 1-(C₁₋₃-alkyl)-pyridonyl group,

a 4- to 7-membered cycloalkyleneimino group or

a 4- to 7-membered cycloalkyl group wherein one or two methylene groups are replaced by a -NH or -N(C₁₋₃-alkyl)- group and wherein one or two of the methylene groups adjacent to the -NH or -N(C₁₋₃-alkyl)- group may each be replaced by a carbonyl group, with the proviso that a cycloalkyl group as hereinbefore defined wherein two -NH or -N(C₁₋₃-alkyl)- groups are separated from one another by precisely one -CH₂- group is excluded, and

R⁵ denotes a group of formula-CH₂-NHR⁶, wherein

R⁶ denotes a hydrogen atom, a C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group,

or a group of formula-C(=NH)-NH₂ wherein a hydrogen atom may be replaced by a C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, phenylcarbonyl, hydroxy, C₁₋₅-alkyloxy, benzyloxy or phenyloxy group,

while, unless otherwise stated, the term heteroaryl group denotes a monocyclic 5- or 6-membered heteroaryl group optionally substituted in the carbon skeleton by a C₁₋₃-alkyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl or C₁₋₃-alkoxy-carbonylamino group, while

the 6-membered heteroaryl group contains one, two or three nitrogen atoms and

the 5-membered heteroaryl group contains an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group, an oxygen or sulphur atom or

an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl, amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group or an oxygen or sulphur atom and additionally contains a nitrogen atom or

an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group or an oxygen or sulphur atom and additionally contains two nitrogen atoms,

an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl-C₁₋₃-alkyl group and contains three nitrogen atoms,

and moreover a phenyl ring may be fused to the abovementioned monocyclic heterocyclic groups via two adjacent carbon atoms and the binding takes place via a nitrogen atom or via a carbon atom of the heterocyclic moiety or a fused-on phenyl ring,

while the abovementioned alkyl and alkoxy groups include straight-chain and branched alkyl and alkoxy groups, wherein additionally one to 3 hydrogen atoms may be replaced by fluorine atoms.

Those compounds of general formula (I) wherein R¹ to R⁴ are as hereinbefore defined and R⁵ denotes an aminomethyl group substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group or an amidino group substituted by a C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, phenylcarbonyl, hydroxy, C₁₋₅-alkyloxy, benzyloxy or phenyloxy group, are prodrugs for those compounds of general formula (I) wherein R⁵ denotes an aminomethyl or amidino group.

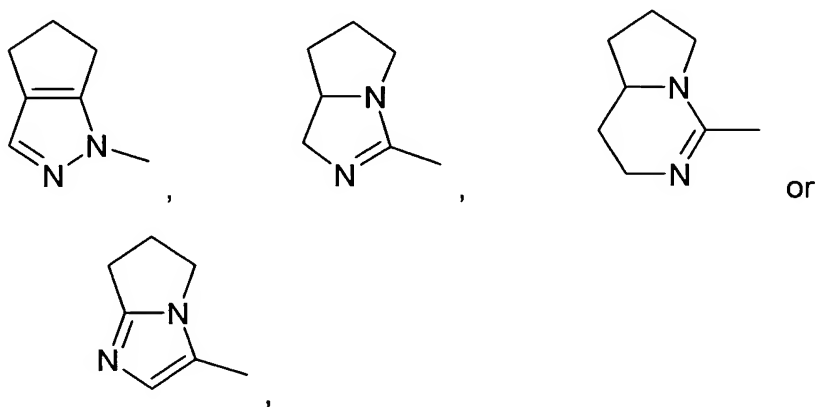
Preferred compounds of the above general formula I are those wherein

R², R³, R⁴ and R⁵ are as hereinbefore defined and

R¹ denotes a 2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-ylcarbonyl group,

a 4- to 7-membered cycloalkyleneimino-carbonyl group optionally substituted by an amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylamino-carbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group or

a group of formula



wherein in the heterocyclic moiety a hydrogen atom may be replaced by an aminomethyl or aminocarbonyl group in each case,

the abovementioned alkyl and alkoxy groups including straight-chain and branched alkyl and alkoxy groups, wherein additionally one to 3 hydrogen atoms may be replaced by fluorine atoms,

the tautomers, enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof.

Particularly preferred are those compounds of the above general formula I, wherein

R¹, R², R³ and R⁵ are as hereinbefore defined and

R⁴ denotes a phenyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, thiazolyl or isoxazolyl group which is optionally substituted by a hydroxy, C₁₋₄-alkyloxy, benzyloxy, hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy, carboxy, C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl group,

the abovementioned alkyl and alkoxy groups including straight-chain and branched alkyl and alkoxy groups, wherein additionally one to 3 hydrogen atoms may be replaced by fluorine atoms,

the tautomers, enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof.

The following preferred compounds of general formula I are mentioned by way of example:

(1) 2-(5-amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide,

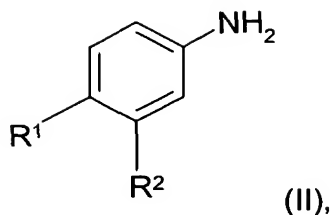
(2) 2-(5-amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamide and

(3) 2-(5-aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide,

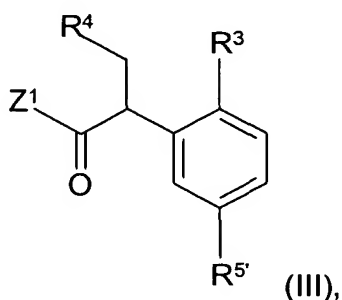
wherein the amidino group may additionally be substituted by a hydroxy, C₁₋₅-alkyloxy, C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl or phenylcarbonyl group, and the salts thereof.

According to the invention the compounds of general formula I are obtained by methods known *per se*, for example by the following methods:

a) acylation of a compound of general formula



wherein R^1 and R^2 are as hereinbefore defined, with a carboxylic acid or with a reactive carboxylic acid derivative of general formula



wherein R^3 and R^4 are as hereinbefore defined, the groups R^3 and R^4 optionally being protected before the reaction by suitable protective groups which are cleaved again after the reaction,

$R^{5'}$ denotes a cyano group, a protected aminomethyl group or an amidino group protected by a carbamate group and

Z^1 denotes a hydroxy group or a nucleofugic leaving group such as for example a C_{1-6} -alkoxy-carbonyloxy, C_{1-6} -alkyl-carbonyloxy or 2,6-dichlorophenylcarbonyloxy group or a chlorine or bromine atom, and subsequently converting the resulting cyano compound into an amidino or aminomethyl compound optionally substituted with the groups mentioned hereinbefore.

The acylation is conveniently carried out with a corresponding halide or anhydride in a solvent such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, toluene, acetonitrile, dimethylformamide or sulpholane, optionally in the presence of an inorganic

or organic base at temperatures between -20 and 200°C, but preferably at temperatures between -10 and 160°C.

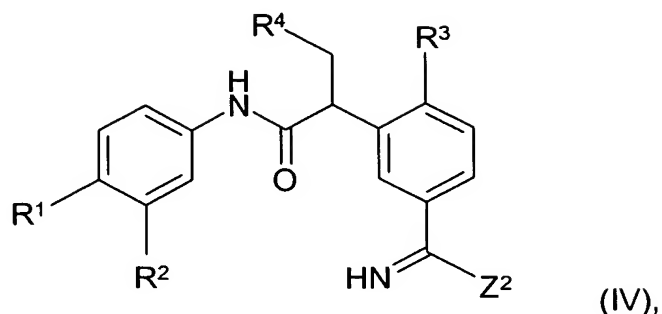
The acylation may however also be carried out with the free acid or an ester, optionally in the presence of an acid-activating agent or a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, hydrogen chloride, sulphuric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, triethylamine, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide or 1-hydroxy-benzotriazole, O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate/ N-methylmorpholine, propanephosphonic acid-cyclo-anhydride/N-methylmorpholine, N,N'-carbonyldiimidazole or N,N'-thionylidiimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, at temperatures between -20 and 200°C, but preferably at temperatures between -10 and 160°C.

Other methods of amide coupling are described for example in P.D.Bailey, I.D.Collier, K.M. Morgan in Comprehensive Functional Group Interconversions Vol.5, 257ff. Pergamon, 1995.

The subsequent conversion of the cyano group into an amidino group is carried out as described in process b).

b) In order to prepare a compound of general formula I wherein R₅ denotes an amidino group optionally substituted by a C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, phenylcarbonyl, hydroxy, C₁₋₅-alkyloxy, benzyloxy or phenyloxy group:

Reacting a compound of general formula



optionally formed in the reaction mixture,

wherein

R^1 to R^4 are as hereinbefore defined and

Z^2 denotes an alkoxy, aralkoxy, alkylthio or aralkylthio group, with an amine of general formula



wherein

R^7 denotes a hydrogen atom and

R^8 denotes a hydrogen atom or a hydroxy, C_{1-5} -alkyloxy, benzyloxy or phenyloxy group, or with the salts thereof.

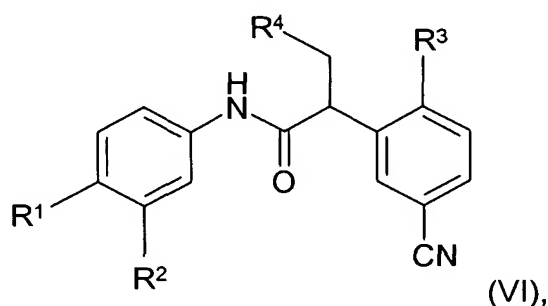
The reaction is expediently carried out in a solvent such as methanol, ethanol, n-propanol, tetrahydrofuran or dioxane at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C, with an amine of general formula V or with a corresponding acid addition salt such as for example ammonium carbonate or ammonium acetate.

A compound of general formula IV is obtained for example by reacting a corresponding cyano compound with a corresponding alcohol such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol or benzylalcohol in the presence of an acid such as hydrochloric acid or by reacting a corresponding amide with a trialkyloxonium salt such as triethyloxonium-tetrafluoroborate in a solvent such as methylene chloride, tetrahydrofuran or dioxane at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at 20°C, or a corresponding

nitrile with hydrogen sulphide, conveniently in a solvent such as pyridine or dimethylformamide and in the presence of a base such as triethylamine, and subsequently alkylating the thioamide formed with a corresponding alkyl or aralkyl halide.

c) In order to prepare a compound of general formula I wherein R_5 denotes an aminomethyl group optionally substituted at the nitrogen atom by a C_{1-10} -alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group:

Catalytically hydrogenating a compound of general formula



wherein

R^1 to R^4 are as hereinbefore defined,

and optionally subsequently reacting the aminomethyl compound thus obtained with a compound of formula



wherein R^9 denotes a C_{1-10} -alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl or benzyloxycarbonyl group and Z^3 denotes a leaving group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, e.g. a chlorine, bromine or iodine atom or a trifluoromethylsulphonyloxy group.

The catalytic hydrogenation is carried out with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal, platinum in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or

glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid, at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and under a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably from 3 to 5 bar, or for example with Raney nickel, preferably in methanolic ammonia solution.

The optional subsequent acylation may be carried out as described in process a).

If according to the invention a compound of general formula I is obtained which contains an amino or imino group, this may then be converted with a corresponding acyl derivative into a corresponding acyl compound of general formula I and/or

if a compound of general formula I is obtained which contains an esterified carboxy group, this may then be converted by hydrolysis into a corresponding carboxylic acid of general formula I and/or

if a compound of general formula I is obtained which contains a carboxy group, this may then be converted by esterification into a corresponding ester.

The subsequent acylation is conveniently carried out with a corresponding halide or anhydride in a solvent such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, toluene, acetonitrile or sulfolane, optionally in the presence of an inorganic or organic base at temperatures between -20 and 200°C, but preferably at temperatures between -10 and 160°C. However, it may also be carried out with the free acid, optionally in the presence of an acid-activating agent or a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, hydrogen chloride, sulphuric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/-N-hydroxysuccinimide or 1-hydroxy-benzotriazole, N,N'-carbonyldiimidazole or N,N'-thionyl diimidazole or triphenylphosphine/carbon tetrachloride, at

temperatures between -20 and 200°C, but preferably at temperatures between -10 and 160°C. As a result of the acylation the C₁₋₁₀-alkoxy-carbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, phenyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or phenylcarbonyl group may be introduced, for example.

The subsequent hydrolysis is conveniently carried out either in the presence of an acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid or mixtures thereof or in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide in a suitable solvent such as water, water/methanol, water/ethanol, water/isopropanol, methanol, ethanol, water/tetrahydrofuran or water/dioxane and the subsequent decarboxylation is carried out in the presence of an acid as hereinbefore described at temperatures between -10 and 120°C, e.g. at temperatures between ambient temperature and the boiling temperature of the reaction mixture.

The subsequent esterification is carried out with a corresponding alcohol, conveniently in a solvent or mixture of solvents such as methylene chloride, benzene, toluene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran or dioxane, but preferably in an excess of the alcohol used, optionally in the presence of an acid such as hydrochloric acid or in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of isobutyl chloroformate, thionyl chloride, trimethylchlorosilane, hydrochloric acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, phosphorus trichloride, phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/N-hydroxysuccinimide, N,N'-carbonyldiimidazole or N,N'-thionyl-diimidazole, triphenylphosphine/carbon tetrachloride or triphenylphosphine/diethyl azodicarboxylate, optionally in the presence of a base such as potassium carbonate, N-ethyl-diisopropylamine or N,N-dimethylamino-pyridine, conveniently at temperatures between 0 and 150°C, preferably at temperatures between 0 and 80°C, or with a corresponding halide in a solvent such as methylene chloride, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylsulphoxide, dimethylformamide or acetone, optionally in the presence of a reaction

accelerator such as sodium or potassium iodide and preferably in the presence of a base such as sodium carbonate or potassium carbonate or in the presence of a tertiary organic base such as N-ethyl-diisopropylamine or N-methyl-morpholine, which may simultaneously also serve as solvent, or optionally in the presence of silver carbonate or silver oxide at temperatures between -30 and 100°C, but preferably at temperatures between -10 and 80°C.

In the reactions described above any reactive group present such as hydroxy, carboxy, amino, alkylamino or imino groups may be protected during the reaction by conventional protecting groups which are cleaved again after the reaction.

For example, a suitable protecting group for a hydroxy group may be the methoxy, benzyloxy, trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, tert.butyl, trityl, benzyl or tetrahydropyranyl group,

suitable protecting groups for a carboxyl group might be the trimethylsilyl, methyl, ethyl, tert.butyl, benzyl or tetrahydropyranyl group, and

suitable protecting groups for an amino, alkylamino or imino group might be the acetyl, trifluoroacetyl, benzoyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group and additionally, for the amino group, the phthalyl group.

Other protecting groups and their cleaving are described in T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Synthesis*, Wiley, 1991.

Any protecting group used may optionally subsequently be cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide or by ether splitting, e.g. in the presence of iodotrimethylsilane, at

temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl group is preferably cleaved hydrogenolytically, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar, but preferably 3 to 5 bar.

A methoxybenzyl group may also be cleaved in the presence of an oxidising agent such as cerium(IV) ammonium nitrate in a solvent such as methylene chloride, acetonitrile or acetonitrile/water at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature.

A methoxy group is conveniently cleaved in the presence of boron tribromide in a solvent such as methylene chloride at temperatures between -35 and -25°C.

However, a 2,4-dimethoxybenzyl group is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisole.

A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid, optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxane or ether.

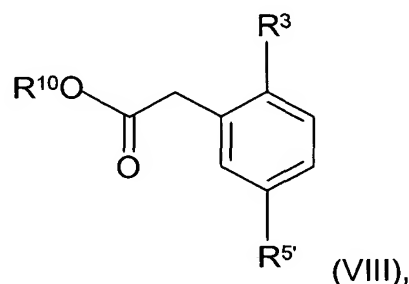
A phthalyl group is preferably cleaved in the presence of hydrazine or a primary amine such as methylamine, ethylamine or n-butylamine in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water or dioxane at temperatures between 20 and 50°C.

An allyloxycarbonyl group is cleaved by treating with a catalytic amount of tetrakis-(triphenylphosphine)-palladium(0), preferably in a solvent such as

tetrahydrofuran and preferably in the presence of an excess of a base such as morpholine or 1,3-dimedone at temperatures between 0 and 100°C, preferably at ambient temperature and under an inert gas, or by treating with a catalytic amount of tris-(triphenylphosphine)-rhodium(I)chloride in a solvent such as aqueous ethanol and optionally in the presence of a base such as 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane at temperatures between 20 and 70°C.

The compounds of general formulae II to VI used as starting materials which are known from the literature are obtained by methods known from the literature and also their preparation is described in the Examples.

For example, a compound of general formula III may be prepared by deprotonating a compound of general formula



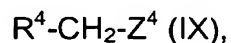
wherein

R³ is as hereinbefore defined, R³ optionally being protected prior to the reaction by a suitable protecting group which is cleaved again after the reaction,

R⁵ denotes a cyano group and

R¹⁰OCO denotes an optionally protected carboxy group, while R¹⁰ denotes hydrogen or a suitable protecting group such as for example a C₁₋₆-alkyl group,

in the benzyl position and then alkylating by reacting with a compound of general formula



wherein R^4 is as hereinbefore defined and Z^4 denotes a nucleofugic leaving group such as for example a chlorine, bromine or iodine atom or a p-tolylsulphonyl, methylsulphonyl or trifluoromethylsulphonyl group. The deprotonation is carried out using suitable bases such as for example sodium hydride, potassium tert.butoxide or lithium diisopropylamine in solvents such as for example DMF, tetrahydrofuran, dimethylsulphoxide, ether or mixtures thereof at temperatures between -10 and 20 °C, preferably 5 to 15 °C.

The preparation of carboxylic acid derivatives of general formula III is described in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Volume E5, "Carboxylic acids and carboxylic acid derivatives", 4th edition, Verlag Thieme, Stuttgart 1985.

Moreover, the compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers.

Thus, for example, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known *per se* (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) into their optical enantiomers and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known *per se*, e.g. by chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents.

Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, aspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be, for example, (+) or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)- or (-)-menthyloxycarbonyl.

Furthermore, the compounds of formula I may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulphonic acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid.

Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.

As already mentioned, the new compounds of general formula I and the tautomers, the enantiomers, the diastereomers and the physiologically acceptable salts thereof have valuable pharmacological properties, particularly an antithrombotic effect which is preferably based on a factor Xa-influencing effect, for example a factor Xa-inhibiting effect, and on an inhibiting effect on related serine proteases such as, for example, thrombin, trypsin, urokinase, factor VIIa, factor IXa, factor XIa and factor XIIa.

For example the compound

(A) (A) 2-(5-amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamide-dihydrochloride

was investigated for its effect on the inhibition of factor Xa as follows:

Method: Enzyme-kinetic measurement with chromogenic substrate. The quantity of p-nitroaniline (pNA) released from the colourless chromogenic substrate by human factor Xa is determined photometrically at 405 nm. It is proportional to the activity of the enzyme used. The inhibition of the enzyme activity by the test substance (in relation to the solvent control) is determined at various concentrations of test substance and from this the IC_{50} is calculated, as the concentration which inhibits the factor Xa used by 50 %.

Material:

Tris(hydroxymethyl)-aminomethane buffer (100 mmol) and sodium chloride (150 mmol), pH 8.0

Factor Xa (Roche), spec. activity: 10 U/0.5 ml, final concentration: 0.175 U/ml for each reaction mixture

Substrate Chromozym X (Roche), final concentration: 200 μ Mol/l for each reaction mixture

Test substance: final concentration 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001 μ Mol/l

Procedure:

10 μ l of a 23.5-times concentrated starting solution of the test substance or solvent (control), 175 μ l of tris(hydroxymethyl)-aminomethane buffer and 25 μ l of a 1.65 U/ml Factor Xa working solution are incubated for 10 minutes at 37°C. After the addition of 25 μ l of Chromozym X working solution (1.88 μ mol/l) the sample is measured in a photometer (SpectraMax 250) at 405 nm for 150 seconds at 37°C.

Evaluation:

1. Determining the maximum increase (deltaOD/minutes) over 3 measuring points.
2. Determining the % inhibition based on the solvent control.
3. Plotting a dosage/activity curve (% inhibition vs substance concentration).
4. Determining the IC_{50} by interpolating the X-value (substance concentration) of the dosage/activity curve at Y = 50 % inhibition.

The Table that follows contains the results found:

substance	inhibition of factor Xa (IC_{50} in μM)
(A)	0.007

The compounds prepared according to the invention are generally well tolerated.

In view of their pharmacological properties the new compounds and the physiologically acceptable salts thereof are suitable for the prevention and treatment of venous and arterial thrombotic diseases, such as for example the prevention and treatment of deep leg vein thrombosis, for preventing reocclusions after bypass operations or angioplasty (PT(C)A), and occlusion in peripheral arterial diseases, and for the prevention and treatment of pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation, for preventing and treating coronary thrombosis, for preventing stroke and the occlusion of shunts. In addition, the compounds according to the invention are suitable for antithrombotic back-up in thrombolytic treatment, such as for example with alteplase, reteplase, tenecteplase, staphylokinase or streptokinase, for preventing long-term restenosis after PT(C)A, for the prevention and treatment of ischaemic incidents in patients with all forms of coronary heart

disease, for preventing metastasis and the growth of tumours and inflammatory processes, e.g. in the treatment of pulmonary fibrosis, for preventing and treating rheumatoid arthritis, for preventing and treating fibrin-dependent tissue adhesions and/or the formation of scar tissue and for promoting wound healing processes. The new compounds and the physiologically acceptable salts thereof may be used therapeutically in conjunction with acetylsalicylic acid, with inhibitors of platelet aggregation such as fibrinogen receptor antagonists (e.g. abciximab, eptifibatide, tirofiban, roxifiban), with physiological activators and inhibitors of the clotting system and the recombinant analogues thereof (e.g. Protein C, TFPI, antithrombin), with inhibitors of ADP-induced aggregation (e.g. clopidogrel, ticlopidine), with P₂T receptor antagonists (e.g. cangrelor) or with combined thromboxane receptor antagonists/synthetase inhibitors (e.g. terbogrel).

The dosage required to achieve such an effect is appropriately 0.01 to 3 mg/kg, preferably 0.03 to 1.0 mg/kg by intravenous route, and 0.03 to 30 mg/kg, preferably 0.1 to 10 mg/kg by oral route, in each case administered 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances, with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

The Examples which follow are intended to illustrate the invention without restricting its scope:

Example 1

2-(5-Amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide-hydrochloride

a. 4-nitro-2-trifluoromethyl-benzonitrile

30.9 g (0.15 mol) of 2-amino-5-nitro-benzotrifluoride are suspended in 335 ml of water and 66.5 ml of conc. sulphuric acid. At 0°C a solution of 10.7 g (0.156 mol) of sodium nitrite in 40 ml of water is added dropwise and once it has all been added the mixture is stirred for another 20 minutes. The undissolved material is suction filtered, the diazonium salt solution is obtained.

45 g (0.18 mol) of copper sulphate x 5 H₂O are dissolved in 500 ml of water, then 52.5 g (0.8 mol) of potassium cyanide are added while gently cooling with ice and stirred for 20 minutes. Then a solution of 225 g (2.1 mol) of sodium carbonate in 450 ml of water is added, and at 0°C the diazonium salt solution is added dropwise. After the reaction has warmed up to ambient temperature, stirring is continued for another 2 hours at 45°C and then the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation. The crude product is chromatographed on silica gel, eluting with petroleum ether/ethyl acetate (9/1 to 8/2).

Yield: 6.9 g (18 % of theory)

R_f value: 0.5 (silica gel; petroleum ether/ethyl acetate = 8:2)

b. 4-nitro-2-trifluoromethyl-benzoic acid

2.1 g (10 mmol) of 4-nitro-2-trifluoromethyl-benzonitrile are dissolved in 20 ml of 55% sulphuric acid and stirred for 2 hours at 165°C. Then the mixture is cooled, adjusted with sodium hydroxide solution to pH 8 – 9 and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel, eluting with dichloromethane/methanol 50:1.

Yield: 1.0 g (45 % of theory)

R_f value: 0.1 (silica gel; dichloromethane/ethanol = 9:1)

c. 3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzene

3.9 g (16.5 mmol) of 4-nitro-2-trifluoromethyl-benzoic acid are dissolved in 75 ml of dimethylformamide and after the addition of 5.9 g (18 mmol) of O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborate, 2.0 ml (18.5 mmol) of N-methylmorpholine and 1.5 ml (18 mmol) of pyrrolidine the mixture is stirred for 16 hours at ambient temperature. The reaction product is stirred into ice water/ 1 M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts are dried and concentrated by evaporation. The residue is crystallised from ether/petroleum ether.

Yield: 4.1 g (80 % of theory)

R_f value: 0.6 (silica gel; dichloromethane/ethanol = 9:1)

d. 3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-aniline

2.6 g (7.4 mmol) of 3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-nitrobenzene are dissolved in 50 ml ethyl acetate and 50 ml of methanol and after the addition of 1 g palladium on activated charcoal (10 %) hydrogenated with hydrogen at ambient temperature. Then the catalyst is filtered off and the mixture is concentrated by evaporation. The residue is recrystallised from ethyl acetate.

Yield: 1.6 g (87 % of theory)

R_f value: 0.45 (silica gel; dichloromethane/ethanol = 9:1)

e. methyl 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionate

1.0 g (3.5 mmol) of methyl (2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-acetate are suspended in 25 ml of tetrahydrofuran and at 10°C 120 mg (4.7 mmol) of sodium hydride are added batchwise. After 45 minutes 0.5 ml (4.6 mmol) of benzylbromide are added dropwise and the mixture is stirred for 16 hours at ambient temperature. The tetrahydrofuran is distilled off, the residue is distributed in ethyl acetate / water, the organic phase is washed with sodium hydrogen carbonate solution, dried and concentrated by evaporation.

Yield: 1.5 g (97 % of theory)

R_f value: 0.52 (silica gel; petroleum ether/ethyl acetate = 7:3)

f. 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionic acid

1.5 g (4 mmol) of methyl 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionate are dissolved in 25 ml of methanol and after the addition of 10 ml of 1 M sodium hydroxide solution the mixture is stirred for 3 h at 60°C. The methanol is distilled off, the residue is taken up in water and extracted with ether. The aqueous phase is adjusted to pH 6 with glacial acetic acid and the product precipitated is suction filtered.

Yield: 1.0 g (69 % of theory)

melting point: 170 – 171°C

g. 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionic acid chloride

1.00 g (2.8 mmol) of 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionic acid are dissolved in 10 ml of dichloromethane and after the addition of 0.6 ml (8.4 mmol) of thionyl chloride and 0.1 ml of dimethylformamide the mixture is refluxed for 1.5 hours. Then the reaction mixture is concentrated by evaporation and further reacted without any purification.

Yield: 1.05 g (100 % of theory)

h. 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]-phenyl]-3-phenyl-propionamide

A solution of 413 mg (1.1 mmol) of 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-3-phenyl-propionic acid chloride in 30 ml of tetrahydrofuran is combined with 258 mg (1 mmol) of 3-trifluoro-methyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-aniline. Then 0.3 ml (3 mmol) of triethylamine are added dropwise. After 14 hours at ambient temperature the mixture is poured onto 100 ml of ice water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed again with hydrochloric acid, dried and concentrated by evaporation. The residue is chromatographed on silica gel, eluting with petroleum ether/ethyl acetate 1:1.

Yield: 0.50 g (84 % of theory)

R_f value: 0.35 (silica gel; petroleum ether/ethyl acetate = 2:1)

i. 2-(2-benzyloxy-5-amidino-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide-hydrochloride

500 mg (0.8 mmol) of 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide are dissolved in 30 ml of saturated ethanolic hydrochloric acid and stirred for 17 hours at ambient temperature. The solvent is distilled off, the residue is dissolved in 20 ml of absolute ethanol and combined with 1.2 g (12.5 mmol) of ammonium carbonate. After 22 hours the mixture is evaporated to dryness. The residue is combined with ethanol, the insoluble inorganic salts are suction filtered, the filtrate is combined with ether and the precipitated product is suction filtered. Yield: 0.45 g (83 % of theory)

R_f value: 0.26 (silica gel; petroleum ether/ethyl acetate = 1:1)

C₃₅H₃₃F₃N₄O₃ x HCl (614.67/651.134)

Mass spectrum: (M+H)⁺ = 615
(M+Cl)⁻ = 649/51 (chlorine isotope)

k. 2-(5-amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide-hydrochloride

Prepared analogously to Example 1d from 2-(2-benzyloxy-5-carbamimidoyl-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide and palladium on activated charcoal in methanol.

Yield: 80 % of theory

R_f value: 0.66 (Reversed phase RP 8; 5% sodium chloride solution/methanol = 1:3)

C₂₈H₂₇F₃N₄O₃ x HCl (524.54/561.009)

Mass spectrum: (M+H)⁺ = 525
(M-H)⁻ = 523
(M+Cl)⁻ = 559/61 (chlorine isotope)

Example 2

2-(5-amidino-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamide-dihydrochloride

Prepared analogously to Example 1k from 2-(5-amidino-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-(pyridin-3-yl)-propionamide-dihydrochloride and palladium on activated charcoal in methanol.

Yield: 66 % of theory,

R_f value: 0.42 (Reversed phase RP 8; 5% sodium chloride solution/methanol = 2:3)

C₂₇H₂₉N₅O₃ x 2 HCl (471.55/544.48)

Mass spectrum: (M+H)⁺ = 472

Example 3

2-(5-Aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide

a. 2-(5-aminomethyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide

580 mg (0.97 mmol) of 2-(2-benzyloxy-5-cyano-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide (Example 1h) are dissolved in 40 ml of methanolic ammonia and after the addition of 400 mg of Raney nickel hydrogenated with hydrogen for 5 hours at ambient temperature. The catalyst is filtered off and the solution is concentrated by evaporation.

Yield: 580 mg (100 % of theory)

R_f value: 0.2 (silica gel; dichloromethane/methanol = 4:1)

b. 2-(5-aminomethyl-2-hydroxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide

Prepared analogously to Example 1k from 2-(5-aminomethyl-2-benzyloxy-phenyl)-N-[3-trifluoromethyl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-phenyl]-3-phenyl-propionamide and palladium on activated charcoal in methanol.

Yield: 75 % of theory,

R_f value: 0.75 (silica gel; dichloromethane/ethanol/ammonia = 4:1:0.1)

C₂₈H₂₈F₃N₃O₃ (511.549)

Mass spectrum: (M+H)⁺ = 512

(M-H)⁻ = 510

Example 4

Dry ampoule containing 75 mg of active substance per 10 ml

Composition:

Active substance 75.0 mg

Mannitol 50.0 mg

water for injections ad 10.0 ml

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging the solution is freeze-dried. To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

Example 5

Dry ampoule containing 35 mg of active substance per 2 ml

Composition:

Active substance 35.0 mg

Mannitol 100.0 mg

water for injections ad 2.0 ml

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water. After packaging, the solution is freeze-dried.

To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

Example 6

Tablet containing 50 mg of active substance

Composition:

(1) Active substance	50.0 mg
(2) Lactose	98.0 mg
(3) Maize starch	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidone	15.0 mg
(5) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
	215.0 mg

Preparation:

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.

Diameter of the tablets: 9 mm.

Example 7

Tablet containing 350 mg of active substance

Composition:

(1) Active substance	350.0 mg
(2) Lactose	136.0 mg
(3) Maize starch	80.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidone	30.0 mg
(5) Magnesium stearate	<u>4.0 mg</u>
	600.0 mg

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets

are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.

Diameter of the tablets: 12 mm.

Example 8

Capsules containing 50 mg of active substance

Composition:

(1) Active substance	50.0 mg
(2) Dried maize starch	58.0 mg
(3) Powdered lactose	50.0 mg
(4) Magnesium stearate	<u>2.0 mg</u>
	160.0 mg

Preparation:

(1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing.

This powder mixture is packed into size 3 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example 9

Capsules containing 350 mg of active substance

Composition:

(1) Active substance	350.0 mg
(2) Dried maize starch	46.0 mg
(3) Powdered lactose	30.0 mg
(4) Magnesium stearate	<u>4.0 mg</u>
	430.0 mg

Preparation:

(1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing.

This powder mixture is packed into size 0 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example 10

Suppositories containing 100 mg of active substance

1 suppository contains:

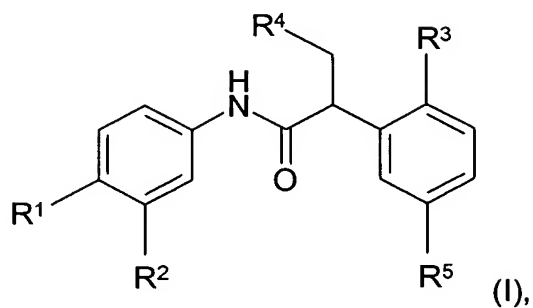
Active substance	100.0 mg
Polyethyleneglycol (M.W. 1500)	600.0 mg
Polyethyleneglycol (M.W. 6000)	460.0 mg
Polyethylenesorbitan monostearate	<u>840.0 mg</u>
	2000.0 mg

Preparation:

The polyethyleneglycol is melted together with polyethylene sorbitan monostearate. At 40°C the ground active substance is homogeneously dispersed in the melt. It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

Abstract

The present invention relates to new carboxylic acid amides of general formula



wherein R¹ to R⁵ are defined as in claim 1, the tautomers, the enantiomers, the diastereomers, the mixtures and the salts thereof, as well as the preparation thereof and the use thereof as pharmaceutical compositions. The compounds of the above general formula I have valuable pharmacological properties, particularly an antithrombotic activity and a factor Xa-inhibiting activity.